2024 年 V1/V2 版《NCCN 直肠癌临床实践指南》更新要点解读

曹沁涵，卓肖，夏雨菡，车杨曦，陈敏*

610072 四川省成都市，成都中医药大学附属医院 / 临床医学院

*通信作者：陈敏，副主任中医师；E-mail：cm@cdutcm.edu.cn

【摘要】 结直肠癌（CRC）发病率位居中国癌症发病率第二位，同时也是消化系统中常见的恶性肿瘤之一。随着医学研究的深入和科技的进步，其诊疗策略也在不断演化。美国国家综合癌症网络（NCCN）紧跟科研前沿，分别于 2024-01-29 和 2024-04-04 发布了 2024 年 V1/V2 版《NCCN 直肠癌临床实践指南》，这两次修订主要聚焦于分子学检测、免疫治疗、靶向治疗、新辅助治疗及疾病监测等方面的最新进展。本文通过分析 2024 年 V1/V2 版 NCCN 指南的关键更新，旨在为临床直肠癌的诊断与治疗实践提供更精确的参考依据。

【关键词】 直肠肿瘤；基因突变检测；治疗策略；监测；美国国家综合癌症网络；指南解读

【中图分类号】 R 735.37 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0323

Interpretation of Updated NCCN Clinical Guidelines for Rectal Cancer（Version V1/V2.2024）

*CAO Qinhan，ZHUO Xiao，XIA Yuhan，CHE Yangxi，CHEN Min**

Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine/Clinical Medicine School of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine，Chengdu 610072，China

**Corresponding author：CHEN Min，Deputy chief physician of TCM；E-mail：cm@cdutcm.edu.cn*

【Abstract】 The incidence of colorectal cancer（CRC）ranks second among cancers in China and CRC is also one of the most common malignant tumors in the digestive system. With the development of medical research and technology，the diagnostic and therapeutic strategies of CRC are continuously evolving. The National Comprehensive Cancer Network（NCCN）is closely following the forefront and released the 2024 V1/V2 versions of the NCCN Clinical Practice Guidelines for Rectal Cancer on January 29 and April 4，2024 respectively. The two revisions of the guidelines mainly focus on the latest research progress in molecular detection，immunotherapy，targeted therapy，neoadjuvant therapy and disease surveillance. This article analyzed the key updates of the 2024 V1/V2 NCCN guidelines，aiming to provide a more accurate reference for clinical rectal cancer diagnosis and treatment practice.

【Key words】 Rectal neoplasms；Mutation testing；Treatment strategy；Surveillance；NCCN；Guidelines interpretation

据 2022 年的数据估计，结直肠癌在中国的新发病例数约为 51.71 万例，占全部恶性肿瘤新发病例的 10.7%，且无论是在男性还是女性中，结直肠癌均是主要的致死性癌症之一[1]。直肠癌是结直肠癌的子类别，是常见的消化道恶性肿瘤之一，尽管由于筛查技术的进步，直肠癌的整体发病率有所下降，但其在年轻群体中的发病率却在上升，这一趋势引起了广泛关注。且直肠癌患者确诊时常处于更晚期，这导致其治疗的复杂性更高且预后较差。因此，对 NCCN 直肠癌指南的更新解读显得尤为重要。

2024 年 V1/V2 版《NCCN 直肠癌临床实践指南》（简称 NCCN 指南）以其在分子检测、治疗方案及疾病监控

基金项目：国家自然科学基金面上项目（82274529）；科研能力提升“百人计划”（20-B05）

引用本文：曹沁涵，卓肖，夏雨菡，等 . 2024 年 V1/V2 版《NCCN 直肠癌临床实践指南》更新要点解读［J］. 中国全科医学，2024. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0323.［Epub ahead of print］［www.chinagp.net］

CAO Q H，ZHUO X，XIA Y H，et al. Interpretation of updated NCCN guidelines for rectal cancer（version V1/V2.2024）［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.

领域的重大更新，为直肠癌的精准医疗实践注入了新的血液。此次更新，着重于高通量测序技术（NGS）检测、分子检测、精准靶向治疗、免疫治疗、新辅助治疗策略以及治疗后的监测，旨在提升直肠癌的治疗效果和患者生活质量。值得一提的是，NCCN 指南将 DNA 聚合酶 ε 催化亚基基因 /DNA 聚合酶 δ 1 催化亚基基因（POLE/POLD1）突变与错配修复功能缺陷 / 微卫星高度不稳定性（dMMR/MSI-H）的检测在整个指南中置于同等重要的地位，此举可以扩展免疫治疗的适用人群，为更多患者带来希望。虽然这些更新为我国直肠癌的诊疗提供了极具价值的参考，但在具体应用中，必须深入考虑直肠癌不同人种及种族间发病率和死亡率差异的影响[2]。本文将从直肠癌的检测、治疗、监测方面来详细解读 NCCN 指南更新内容。

1 直肠癌的分子检测

1.1 分子检测原则

分子检测通过检测肿瘤细胞中的基因和蛋白质变化，为直肠癌提供了不可或缺的诊断信息，2024 年 V1 版 NCCN 指南在该方面进行了较多的更新修订，指南对于分子学检测的综合运用做出了以下两方面的更新:（1）靶向治疗后应再次进行分子检测。靶向治疗通过针对特定的基因突变或分子路径，可能导致肿瘤基因组发生变化，导致新的基因突变，从而出现耐药性[3]。因此在靶向治疗后的重新基因检测可以帮助识别新的突变，了解肿瘤对治疗的反应及其潜在的抗药性机制。（2）标准细胞毒性化疗后不用进行重复的分子检测。因为标准细胞毒性化疗作用机制不同于靶向治疗，其对基因突变的影响较小，标准化疗主要通过杀死快速分裂的细胞来发挥作用，而不是直接针对特定的基因突变或分子路径。

1.2 POLE/POLD1

直肠癌是一种异质性很高的疾病，针对怀疑或证实远处转移的直肠癌，新指南对其分子检测部分进行了一些调整，除常规的大鼠肉瘤癌基因（RAS）和癌基因 B-Raf（BRAF）突变、表皮生长因子受体 2（HER2）扩增、错配修复（MMR）或微卫星不稳定性（MSI）状态检测外，还增加了对一些罕见驱动突变和基因融合的检测：POLE/POLD1 突变、转染重排基因（RET）融合、神经营养素受体酪氨基酸激酶（NTRK）融合。这些罕见的分子改变尽管发生率低，但在治疗策略中具有重要意义。NCCN 指南指出这些检测应作为广泛分子谱分析的一部分进行，以识别罕见且可操作的基因突变和融合。

NCCN 指南特别关注了 2 种与聚合酶有关的基因变异：POLE 和 POLD1。NCCN 指南将这两种基因突变的信息在转移性结直肠癌（mCRC）的患者中与 dMMR/MSI-H 置于同等重要的位置。POLE 和 POLD1 基因编码的蛋白质负责识别并修正 DNA 复制过程中产生的错误，维护遗传信息的准确传递。但是，这两个基因中的致病变异会导致其校对功能失效[4]，从而在细胞内积聚大量的基因突变。在转移性直肠癌的临床观察中，携带 POLE/POLD1 突变的患者较为少见，且大多出现在具有错配修复功能正常 / 微卫星稳定（pMMR/MSS）表型的患者群体中[5]，整体发生率约为 7.37%。尽管如此，这部分患者的肿瘤突变负荷（TMB）显著高于非突变患者[6]，以致新抗原生成增加，有效激发了机体的免疫应答。值得注意的是，尽管 POLE/POLD1 突变与 dMMR/MSI-H 表型在机制上存在差异，但其在引发高 TMB 和新抗原产生方面表现出相似性[7]，这为 POLE/POLD1 突变型直肠癌患者接受免疫检查点抑制剂治疗提供了理论基础，并预示着其潜在的良好反应。

1.3 分子检测方式

NCCN 指南将 NGS 作为分子检测的首选检测方式。建议所有转移性直肠癌患者应优先使用 NGS 进行 RAS 和 BRAF 突变的基因分型。NCCN 指南更新强调了广泛基因检测的重要性，由于 NGS 的应用范围较广，从数万个基因到个位数基因的范围均可以用其同时检测，因此在检测时首选 NGS，可以使许多罕见靶点在临床实践中被及时发现[8]，从而更精确地指导结直肠癌后续治疗方案。

在肿瘤学领域，循环肿瘤 DNA（ctDNA）作为一种创新的生物标志物，因其在监测肿瘤负荷及预测患者治疗反应和疾病进展方面的潜在价值而受到了越来越多的关注。一项新近的荟萃分析通过纳入 1 676 例局部晚期直肠癌患者的 22 项研究，深入探讨了 ctDNA 检测在这一群体中的预后价值，该分析的成果揭示，ctDNA 的阳性状态与患者复发风险的显著增加存在直接关联[9]。尤其值得关注的是，在接受新辅助治疗后或手术后被检测 ctDNA 的患者中，复发风险的增加尤为显著。具体数据显示，新辅助治疗后 ctDNA 阳性患者的复发风险增加了近 9 倍（风险比 =8.87），而术后检测到 ctDNA 阳性的患者复发风险更是高达 15 倍（风险比 =15.15）。这一发现不仅进一步证实了 ctDNA 在评估局部晚期直肠癌患者预后中的重要作用，同时也为将 ctDNA 作为一种预后生物标志物的应用提供了坚实的科学依据。

尽管 ctDNA 检测在预测直肠癌患者的预后方面展现出巨大的应用潜力，但现阶段现有证据还难以支持其在日常临床实践中的广泛应用。当前研究领域仍需更多深入的研究，以验证 ctDNA 检测在临床应用中的实际价值，特别是在确定治疗方案和调整治疗剂量方面。因此，NCCN 指南指出在未来的临床决策中需要慎重考虑采纳 ctDNA 检测作为指导，避免过早根据 ctDNA 结果调整治疗策略。

2 直肠癌的治疗方法

2.1 手术治疗

在最新修订的治疗指南中，针对T1、N0阶段的直肠癌患者，增加了非手术和手术治疗路径，这一进展为患者提供了更加精确的治疗选择。并且对于可以手术者，NCCN指南新增了内镜黏膜下剥离术（ESD）作为该阶段患者的治疗选项，同时扩展了对于ESD的介绍。

非转移性直肠癌的首选治疗手段是手术切除。在非手术治疗方面，针对早期直肠癌（如T1或T2，N0），特别是肿瘤较小且位于黏膜下层（T1a期）的患者，局部切除术如内镜下黏膜切除术或ESD成为了可行的治疗选项。ESD是一种微创、保留器官的手术，可以通过注射和黏膜下病灶剥离来整体切除早期直肠癌病灶，实现根治性切除。另外，ESD可在整体切除后进行根治性切除，即使不进行根治性切除，也可对疾病进行准确的病理分期。

指南中新增加的关于ESD的内容强调了其在完整全层切除方面的优势，这种通过内镜进行的手术避免了传统手术带来的创伤。相较于经肛门内镜微创手术（TEM）而言，ESD被证明是一种更为安全的手术选择，不仅能缩短住院时间，而且在整块切除率、技术成功率以及肿瘤复发率方面与TEM相比并无显著差异[10]。

2.2 pMMR/MSS新辅助治疗

对于pMMR/MSS同步肝和/或肺转移（可切除）的患者，NCCN指南将其治疗分为了两个路径：（1）仅化疗（可选放疗）路径；（2）化疗+放疗路径。具体路径见图1。

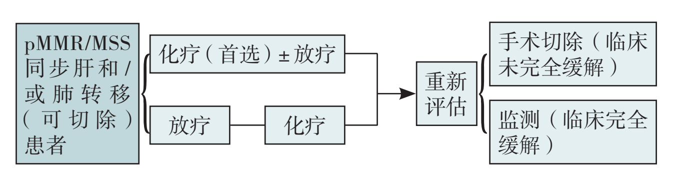


图1 pMMR/MSS可切除的同步肝/肺转移患者的新辅助治疗路径

Figure 1 Neoadjuvant treatment pathway for patients with resectable synchronous liver/lung metastases from pMMR/MSS

根据一项国际性多中心Ⅲ期临床研究的5年随访结果显示，采用短程放疗后化疗再进行手术的患者组，其局部区域复发率为10%，显著高于对照组（即直接化疗后手术再进行辅助化疗）的6%[11]。可见短程放疗结合化疗在一定程度上增加了结直肠癌局部复发的可能性以及与疾病相关治疗的失败率，因此在对于pMMR/MSS特别是晚期或转移性直肠癌患者的新辅助治疗中，NCCN指南建议首选化疗后手术切除，而不再将放疗作为必要的选项。

2.3 靶向治疗

2.3.1 抗表皮细胞生长因子受体（EGFR）治疗：对于pMMR/MSS同步肝和/或肺转移（不可切除）或医学上不可手术的患者，NCCN指南新增内容：除V600E外的BRAF突变患者可考虑抗EGFR治疗。临床研究证实BRAF V600E突变是目前已知唯一无法反馈抑制RAS通路活化的BRAF 1类突变，其会导致癌细胞通路异常激活，使得单一的抗EGFR治疗无效，需要选择联合BRAF抑制剂、MEK抑制剂来提高疗效。T A N等[12]在关于BRAF V600E突变的mCRC的临床试验中，研究了联合使用BRAF抑制剂（vemurafenib）和EGFR抑制剂（erlotinib）的疗效，结果显示这种联合治疗可以显著提高患者的无进展生存期（PFS）和总体生存期（OS），这表明针对BRAF V600E突变的患者，联合疗法优于单一抗EGFR治疗。

既往研究和临床试验主要集中在BRAF V600E突变，而其他突变的研究数据相对较少，对于BRAF非V600E突变型直肠癌患者应用EGFR单抗的临床获益尚缺乏针对性的研究。未来需要针对这一特定突变类型开展随机对照研究，以明确EGFR单抗在患者中的治疗效果。

2.3.2 抗HER2治疗：2024年V1版NCCN指南中更新了推荐，正式修改了德曲妥珠单抗（T-DXd）的限定条件，取消了该药物使用时对RAS和BRAF状态的限制，仅剩“HER2扩增”，并将5.4 mg/kg（每21天重复1次）作为T-DXd的推荐剂量。而2024年V2版NCCN指南在此基础上又通过增加免疫组化（IHC）的限定，对HER2扩增型患者的诊断增加了更为严格的定义，修改T-DXd的限定条件为：“HER2扩增（IHC3+）”。

该更新主要是基于治疗角度出发的，2023年v6版NCCN指南认为当ctDNA中出现RAS/BRAF突变时，无论HER2表达情况如何，抗HER2治疗均效果不佳，因此检测HER2状态也无意义。然而，近期DESTINY-CRC02研究中发现T-DXd在HER2阳性转移性直肠癌患者中表现出显著的抗肿瘤活性，无论患者是否存在RAS/BRAF突变。与早期只纳入了RAS/BRAF野生型mCRC患者的HERACLES-B、TRIMUPH和MOUNTAINEER等研究相比，该研究未排除RAS/BRAF突变型患者。该研究结果显示突变型患者的客观缓解率（ORR）为28.6%，低于野生型患者的39.7%。尽管突变型患者的有效率低于野生型，但其疗效依然得到了证实。因此，RAS/BRAF突变状态不再是使用T-DXd对转移性直肠癌患者进行抗HER2治疗的限制条件。T-DXd作为抗体药物偶联物（ADC）类药物，是小分子药物与单克隆抗体相偶联来杀伤肿瘤细胞，但结合信号转录抑制的抗HER2治疗仍仅限RAS/BRAF野生型的HER2扩增患者。具体的分子标志物导向治疗见表1。

表 1 分子标志物导向治疗
Table 1 Biomarker-directed therapy

分子标志物	治疗方案
HER2 扩增、RAS/BRAF 野生型	曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗 / 拉帕替尼 / 图卡替尼
HER2 扩增（IHC3+）	德曲妥珠单抗
BRAF V600E 突变阳性	恩可拉非尼 +（西妥昔单抗 / 帕尼单抗）
KRAS G12 突变阳性	（索托拉西布 / 阿达格拉西布）+（西妥昔单抗 / 帕尼单抗）
NTRK 基因融合阳性	恩曲替尼 / 拉罗替尼
RET 基因融合阳性	塞尔帕替尼

另外，该试验中对比了德曲妥珠单抗 5.4 mg/kg 和 6.4 mg/kg 两个剂量的疗效和安全性。既往研究发现高剂量 T-DXd 在临床应用中被发现可能会引起间质性肺疾病，DESTINY-CRC01 试验中[13]患者因肺毒性导致死亡率为 3.5%，而最新研究结果显示尽管两组的 PFS 和肿瘤 OS 无显著差异，但 5.4 mg/kg 组的 ORR 为 37.8%，显著高于 6.4 mg/kg 治疗组的 27.5%，且 5.4 mg/kg 治疗组中没有 5 级间质性肺炎相关的死亡病例，由此可见，低剂量（5.4 mg/kg）的安全性和疗效更优。

不同于乳腺癌和胃癌，直肠癌的 HER2 阳性的诊断尤为复杂，根据 HERACLES 诊断标准，需要结合 IHC 和原位杂交检测（ISH）来判定 HER2 是否为阳性[14]。如果 HER2 检测的结果为 IHC2+ 或以下，则需要进一步进行荧光原位杂交（FISH）测试，以确定 HER2 基因的扩增情况。而 IHC3+ 是诊断 HER2 阳性的其中一项标准，其是指在 HER2 蛋白的免疫组化检测中，超过 50% 的肿瘤细胞显示强烈的膜染色，该检测结果对于后续的治疗选择有着重要意义。且既往实验中发现 T-DXd 在 HER2 表达水平较低（IHC2+、IHC1+）患者中未发现疗效的提高[13]。因此 2024 年 V2 版 NCCN 指南将 HER2 扩增、IHC3+ 这两个标准结合使用作为 T-DXd 的限定条件，可以确保药物使用针对最有可能受益的患者群体。

目前，抗 HER2 靶向治疗已广泛运用于乳腺癌及胃癌的治疗[15]，但由于 HER2 扩增在 mCRC 患者中的发生率较低[16]，治疗进展可能不会太迅速。期待未来靶向治疗药物能在直肠癌的综合治疗中发挥更大的作用。

2.4 免疫治疗

当前肿瘤的治疗，包括结直肠癌在内，已进入免疫治疗时代，临床证实以免疫检查点抑制剂为基础的单药或联合方案显著改善了患者的预后情况。然而对于直肠癌患者来说，虽然免疫治疗疗效可观，但能对免疫治疗产生应答的患者比例极低。在所有直肠癌患者中，目前公认的免疫治疗最佳获益人群为 dMMR/MSI-H 型患者，然而此类患者的占比仅为 5% 左右[17]，此次 NCCN 指南更新将 POLE/POLD1 突变与 dMMR/MSI-H 在转移性肿瘤的分层中并列，旨在进一步扩大免疫治疗的受益人群。

同时，NCCN 指南考虑到由于多种原因（如药物不耐受、合并症等）不能接受检查点抑制剂的 dMMR/MSI-H 或 POLE/POLD1 突变患者并为其提供了治疗方案，指出有免疫检查点禁忌证的患者，可以使用 FOLFOX（亚叶酸钙 + 氟尿嘧啶 + 奥沙利铂）、CAPEOX（卡培他滨 + 奥沙利铂）或 FOLFIRINOX（亚叶酸钙 + 氟尿嘧啶 + 伊立替康 + 奥沙利铂）方案进行术前新辅助化疗。然后同使用了免疫检查点抑制剂的患者一样，再重新评估，采取下一步治疗。在近期一项实验中，ANDRÉ 等[18]选取了 307 例既往未接受过治疗的 dMMR/MSI-H 型 mCRC 患者，按照 1：1 的比例随机接受帕博利珠单抗（pembrolizumab）或化疗治疗。最终结果显示，虽然帕博利珠单抗组 PFS 显著延长，但帕博利珠单抗组的死亡率（56 例）和化疗组（69 例）差异不大。且免疫检查点抑制剂较化疗有更高的早期进展风险，而新辅助化疗方案已被证实在多种癌症类型中具有低风险和显著疗效，因此能够在免疫治疗不适用的情况下为患者提供有效的替代方案。

3 直肠癌治疗后的监测及管理

直肠癌的监测与管理也是患者治疗中十分重要的部分，NCCN 指南提出了一系列优化的监测和管理策略，以提高患者的预后和生活质量。对于接受手术治疗的患者，NCCN 指南增加了低风险息肉切除术后的具体监测方案，建议低风险息肉切除后，应在前两年内每 3~6 个月进行 1 次体检和直肠镜检查，并在术后 1 年进行结肠镜检查。

对于接受非手术治疗的患者，NCCN 指南缩短了使用直肠 MRI 的监测时间，将每 6 个月进行 1 次直肠 MRI，至少持续 3 年，修改为持续 3 年，这部分更新主要是基于对数据和临床试验结果的分析。具体来说，研究发现，癌症复发的大部分发生在最初的 3~5 年[19]，因此在这段时间内进行定期监测是最有效的。此外，频繁的监测并未显示出显著增加的生存率[20]，且增加了患者的负担。因此，NCCN 指南将监测时间明确为 3 年，并且建议对于非手术治疗且临床完全缓解的Ⅳ期患者，从首次记录完全缓解开始进行结肠镜监测，以及时发现任何可能的复发，并在复发可控制的早期进行干预，从而改善患者的预后。

4 小结

结直肠癌是全科医学中不可或缺的一部分，了解

NCCN关于结直肠癌指南的最新研究成果可以帮助医生更好地应对作为我国第二大常见癌症的结直肠癌患者。NCCN指南为医生提供了早期识别直肠癌症状和体征的重要指导，帮助更准确地识别高风险人群并提供针对性的预防和筛查建议，以便实现早期诊断。NCCN指南还强调了多学科协作的重要性，为患者制定量身定制的治疗计划，同时及时发现并处理复发或转移，增强患者的健康教育。

NCCN指南的这两次更新综合了最新的科研进展，为直肠癌患者提供了更全面的检查项目选择和治疗方案的指导。同时，指南进一步精确了靶向治疗的指导方针，扩大了免疫治疗的受益人群，并规范了治疗后监测的时间。这些更新不仅有助于提高直肠癌早期诊断的准确性，也进一步规范了直肠癌的治疗策略，以期直肠癌患者能够从中获得更好的治疗效果和预后。

作者贡献：曹沁涵进行文章的构思与设计与撰写论文；曹沁涵、卓肖进行文献/资料收集；卓肖、车杨曦进行论文修订并负责文章的修订、质量控制及审校；曹沁涵、陈敏对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

［1］郑荣寿，陈茹，韩冰峰，等. 2022年中国恶性肿瘤流行情况分析［J］. 中华肿瘤杂志，2024，46（3）：221–231. DOI：10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.

［2］LI N，LU B，LUO C Y，et al. Incidence，mortality，survival，risk factor and screening of colorectal cancer：a comparison among China，Europe，and northern America［J］. Cancer Lett，2021，522：255–268. DOI：10.1016/j.canlet.2021.09.034.

［3］KAYSER S，LEVIS M J. Updates on targeted therapies for acute myeloid leukaemia［J］. Br J Haematol，2022，196（2）：316–328. DOI：10.1111/bjh.17746.

［4］MUR P，GARCÍA-MULERO S，DEL VALLE J，et al. Role of POLE and POLD1 in familial cancer［J］. Genet Med，2020，22（12）：2089–2100. DOI：10.1038/s41436-020-0922-2.

［5］YANG C J，ZHAO L，LIN Y L，et al. Biomarkers for immune checkpoint inhibitors in colorectal cancer：recent advances and future perspectives［J］. Cancer Biol Med，2023，20（9）：633–639. DOI：10.20892/j.issn.2095-3941.2023.0201.

［6］FENIZIA F，WOLSTENHOLME N，FAIRLEY J A，et al. Tumor mutation burden testing：a survey of the International Quality Network for Pathology（IQN Path）［J］. Virchows Arch，2021，479（6）：1067–1072. DOI：10.1007/s00428-021-03093-7.

［7］MUR P，VIANA-ERRASTI J，GARCÍA-MULERO S，et al. Recommendations for the classification of germline variants in the exonuclease domain of POLE and POLD1［J］. Genome Med，2023，15（1）：85. DOI：10.1186/s13073-023-01234-y.

［8］LI F R，LIN Y P，LI R，et al. Molecular targeted therapy for metastatic colorectal cancer：current and evolving approaches［J］. Front Pharmacol，2023，14：1165666. DOI：10.3389/fphar.2023.1165666.

［9］O'SULLIVAN N J，TEMPERLEY H C，KYLE E T，et al. Assessing circulating tumour DNA（ctDNA）as a prognostic biomarker in locally advanced rectal cancer：a systematic review and meta-analysis［J］. Int J Colorectal Dis，2024，39（1）：82. DOI：10.1007/s00384-024-04656-1.

［10］KIM M，BAREKET R，ELEFTHERIADIS N P，et al. Endoscopic submucosal dissection（ESD）offers a safer and more cost-effective alternative to transanal endoscopic microsurgery（TEM）：an international collaborative study［J］. J Clin Gastroenterol，2023，57（5）：486–489. DOI：10.1097/MCG.0000000000001708.

［11］National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology：rectal cancer. Version 2.2024［EB/OL］.［2024-07-01］https://www.nccn.org.

［12］TAN L，TRAN B，TIE J，et al. A phase ib/II trial of combined BRAF and EGFR inhibition in BRAF V600E positive metastatic colorectal cancer and other cancers：the EVICT（erlotinib and vemurafenib in combination trial）study［J］. Clin Cancer Res，2023，29（6）：1017–1030. DOI：10.1158/1078-0432.CCR-22-3094.

［13］YOSHINO T，DI BARTOLOMEO M，RAGHAV K，et al. Final results of DESTINY-CRC01 investigating trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer［J］. Nat Commun，2023，14（1）：3332. DOI：10.1038/s41467-023-38032-4.

［14］VALTORTA E，MARTINO C，SARTORE-BIANCHI A，et al. Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer：results from a validation study［J］. Mod Pathol，2015，28（11）：1481–1491. DOI：10.1038/modpathol.2015.98.

［15］GUARINI C，GRASSI T，PEZZICOLI G，et al. Beyond RAS and BRAF：HER2，a new actionable oncotarget in advanced colorectal cancer［J］. Int J Mol Sci，2021，22（13）：6813. DOI：10.3390/ijms22136813.

［16］SUWAIDAN A A，LAU D K，CHAU I. HER2 targeted therapy in colorectal cancer：new horizons［J］. Cancer Treat Rev，2022，105：102363. DOI：10.1016/j.ctrv.2022.102363.

［17］WU Y H，ZHUANG J，QU Z B，et al. Advances in immunotyping of colorectal cancer［J］. Front Immunol，2023，14：1259461. DOI：10.3389/fimmu.2023.1259461.

［18］ANDRÉ T，SHIU K K，KIM T W，et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer［J］. N Engl J Med，2020，383（23）：2207–2218. DOI：10.1056/NEJMoa2017699.

［19］VAIL E，CHOUBEY A P，ALEXANDER H R，et al. Recurrence-free survival dynamics following adjuvant chemotherapy for resected colorectal cancer：a systematic review of randomized controlled trials［J］. Cancer Med，2024，13（1）：e6884. DOI：10.1002/cam4.6884.

［20］RANASINGHE R，MATHAI M，ZULLI A. A synopsis of modern – day colorectal cancer：where we stand［J］. Biochim Biophys Acta Rev Cancer，2022，1877（2）：188699. DOI：10.1016/j.bbcan.2022.188699.

（收稿日期：2024-06-10；修回日期：2024-08-16）

（本文编辑：贾萌萌）